

腎細胞癌の臨床病理学的検討

名古屋大学医学部泌尿科学教室（主任：三矢英輔教授）

村瀬達良・*小幡浩司

青田泰博・小林 収

三矢英輔

名古屋大学医学部第一病理学教室

越川 卓

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDY OF RENAL CELL CARCINOMA

Tatsuro MURASE, Koji OBATA, Yasuhiro AOTA

Osamu KOBAYASHI and Hideo MITSUYA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Nagoya University**(Director: Prof. H. Mitsuya, M.D.)*

Takashi KOSHIKAWA

From the Department of First Pathology, School of Medicine Nagoya University

Clinicopathological studies were made of 95 cases (67 male and 28 female) of renal cell carcinoma in relation to prognosis. Nephrectomy was performed most frequently in the patients in their sixties. Possible relationships between the prognosis of the disease and each of the following items were examined: Five-year survival rate and stage of the carcinoma, and atypia of cell nuclei; i.e., grade, growth pattern, and cell type of the carcinoma. The results obtained revealed that the stage reflected the prognosis most distinctly. The five-year survival rate was 81% for stages I and II, 0% for stage III, and 16% for stage IV. It was 100%, 21%, 12.5%, and 20% for grades 1, 2, 3, and 4, respectively. The five-year survival rate calculated according to growth pattern was 74% for the papillary pattern, 46.1% for the tubular survival rate pattern, 62% for the cord pattern, and 24% for the sheet pattern. The five-year survival rate calculated according to cell type was 54% for the clear cell type, 49% for the granular cell type, and 32% for the spindle cell type. In conclusion, the stage of renal cell carcinoma reflected prognosis most obviously. There was also a significant correlation between the prognosis of renal cell carcinoma and its grade, growth pattern, or cell type.

Key words: Renal cell carcinoma, Five-year survival rate, Stage, Grade

はじめに

腎癌の予後は腫瘍の広がりをおよぼす stage によって大きく影響を受けるとされているが最近では腎癌細胞の biological potential の表現である grade が予後と密接な関係があるという報告もある。

われわれは腎癌の予後について、主として臨床病理学的に検討したので報告する。

対象と方法

1965年より1980年までの16年間に名古屋大学病院泌尿器科および名古屋第一赤十字病院泌尿器科に入院した95例の腎細胞癌の患者についてその stage, 剥出腎の重量, 腎静脈への浸潤リンパ節転移, 腫瘍細胞の異型性 (grade) 腫瘍の growth pattern, 細胞型と腎癌の予後との関連について検討した。stage は Holland¹⁾ の分類に従った。grade は Skinner²⁾ の報告によった。すなわち, Grade 1; 腫瘍細胞核は, 正常尿細管

* 現 名古屋第二赤十字病院

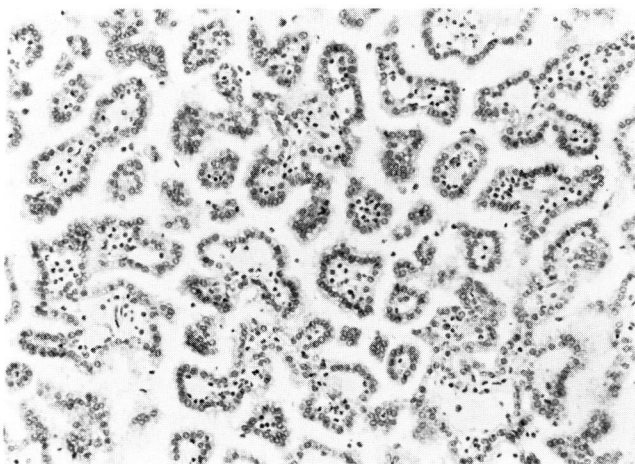


Fig. 1. grade 1 の例 腫瘍細胞核は正常尿細管上皮細胞の核に酷似する, papillary に増生している. 150×

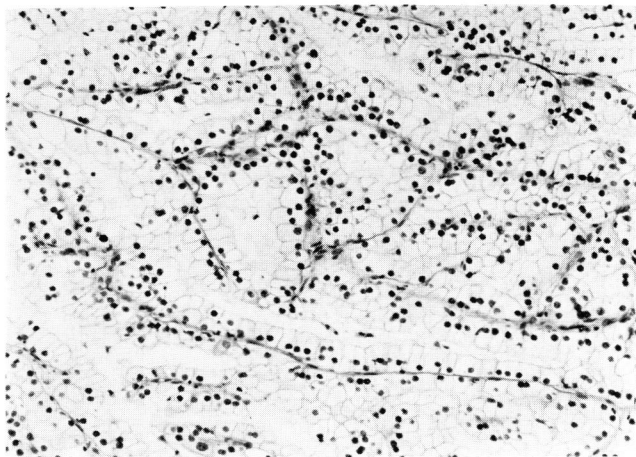


Fig. 2. grade 2 の例 核は濃縮状で軽度の不規則を示す. 核小体の異常をみない. tubular (嚢胞状構造) を主体とする. clear cell type.

上皮細胞の核に酷似する (腎 adenoma がその典型例), Grade 2; 核はしばしば濃縮状で軽度に不規則性を示し, 腫大はごく軽度で核小体の異常をみない. Grade 3; 核は中等度の腫大と多形性を示し, しばしば大型の核小体をもつが奇怪な形の核はみられない. Grade 4; 奇怪な形の巨大核が多数みられる.

以上のごとき基準に基づき, 検討可能な症例63例について検討した. 同上症例でも部位によって異なった Grade を示すことが多く, 2種類ときには3種類の Grade を合わせ持つことがあるが, このような場合にはもっとも高い Grade を適用した. また各 Grade 間で識別困難な場合があり, 特に Grade 2 と Grade 3 でしばしば識別困難であるが, 注意深く検討するこ

とによりいずれかに分類しえた.

growth pattern は papillary, tubular, cord, sheet の4型に分類した. すなわち papillary growth; 乳頭状構造を主体とする腫瘍, tubular growth; 嚢胞状構造を主体とする腫瘍, cord growth; 索状構造を主体とする腫瘍, sheet growth; 充実性の細胞集団からなる腫瘍. 以上4型はかならずしも明確に分類しえるものではなく, それぞれの間の移行型とみられるものもあり, また同一症例が異なった growth pattern を示すことも多いので, もっとも多く占める型を適応した. Fig. 1 から Fig. 4 は, 各 grade と growth pattern の像を示す.

なお, 腎摘の術式は一部は腰部斜切開でおこなわれ

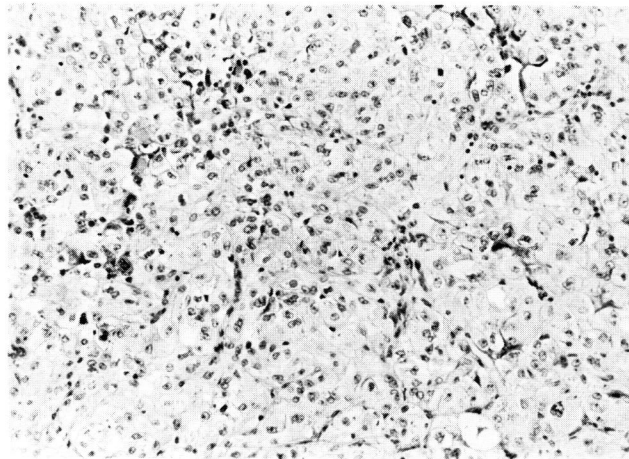


Fig. 3. grade 3 の例 核は中等度の腫大と多型性を示す. 大型の核小体もみられる. sheet pattern に増殖する. granular cell type.

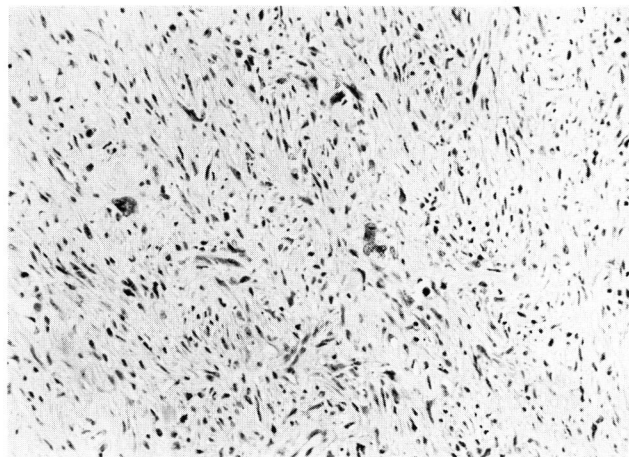


Fig. 4. grade 4 の例 奇怪な形の巨大核が多数みられ sarcomatoid に増殖する. spindle cell からなる.

ているが大部分は経腹膜的腎摘で施行されている.

結 果

95名の腎癌の患者のうちわけは男 67 名, 女 28 名で男女比は約 3 : 1 であった. 罹患側は右 48 名, 左 47 名で左右差はなかった. 年齢分布は 3 歳から 81 歳で, Fig. 5 に示すように 50 歳台 60 歳台が過半数を占めている. なお, 12 歳以下の小児腎細胞癌は 3 例であった.

stage の明らかな 90 例について stage 別に実測生存率を求めると, Fig. 6 に示すごとく, stage I-II では 59 例で 5 年生存率は 81%, stage III は 14 名で 5 年生存率は 0%, stage IV は 7 例で 16% の 5 年生存率

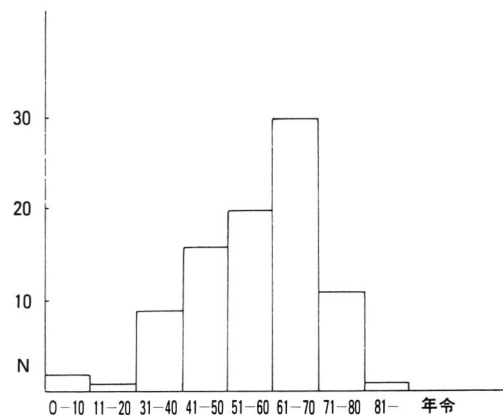


Fig. 5. 腎癌患者の年齢分布

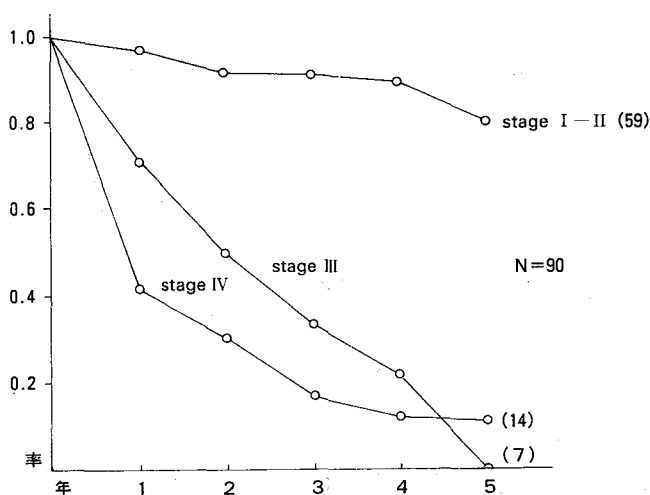


Fig. 6. 腎癌の stage の5年実測生存率

であった。なお stage III の症例でリンパ節転移を認めたもの6例、腎静脈へ浸潤した症例は8例であった。stage IV の症例で腎臓した症例は6例でこのうち2例は腸管を含めて合併切除を施行した。そのほかは胸部、眼窩部、腰椎などに転移を認め腎臓したものである。

切除腎重量と stage との関係は、Table 1 に示すように重量が増加する程 stage が高くなる傾向がみられ、切除腎重量が 300 g 以下であった14例中3例、21%に遠隔転移をみている。また、重量が 500 g 以上の症例30例中に stage II 以下の症例が21例、70%であった。

標本の検索が十分おこなえた63例について、細胞

Table 1. 腎摘した腎重量と Stage との関係

重量	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
300g以下	11	0	1	2
300—500g	7	8	4	1
500g以下	4	17	7	2

の異型性を Skinner の grade で表現すると、grade 1 は9例、grade 2 が18例、grade 3 が26例、grade 4 が10例であった。なお grade 1 の症例で2名は最終的には Adenoma と診断された。各 grade 別の実測生存率は、grade 1 は100%、grade 2 で71%、grade 3

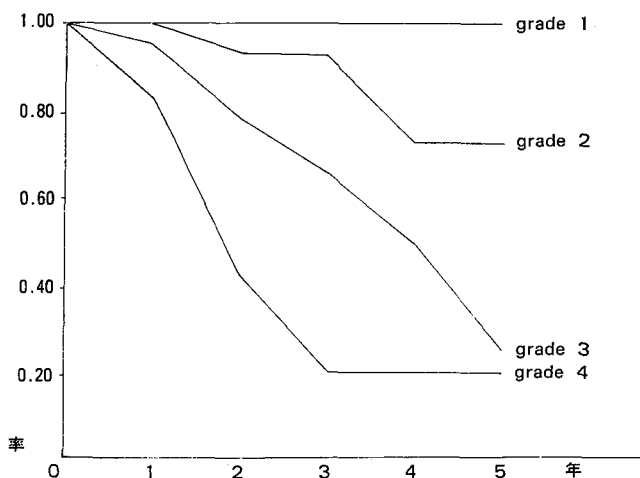


Fig. 7. grade と5年実測生存率

で12.5%, grade 4で20%であり (Fig. 7), high gradeの症例ほど生存率は悪くなる傾向が認められた. grade 4の症例は少なく, grade 3との比較は困難であるが, grade 4の症例は多くは3年以内に死亡している. gradeとstageの関係をTable 2に示すが, high gradeほどHigh stageになる傾向が認められた. なお, 手術時stage I-IIの症例で術後遠隔転移が7例に生じたが, その転移最短期間は手術後3カ月, 最長は術後7年であった. 術後転移出現例の細胞異型度は, grade 2は1例であとはgrade 3であった.

Table 2. 腎癌のGradeとStageとの関係

Grade	Stage I	II	III	IV
1	7	2	0	0
2	9	5	3	1
3	4	11	8	3
4	1	3	4	2

次にgrowth patternから組織を分類すると, papillary pattern 8例, tubular pattern 13例, cord pattern 31例, sheet pattern 11例であり,それぞれのgrowth patternの5年実測生存率は, papillary pattern 74%, tubular pattern 46%, cord pattern 62%, sheet pattern 24%であった (Fig. 8). papillary patternは予後が最もよく, sheet patternは最も予後が悪く, tubular, cord patternはその中間であった.

Table 3. gradeとgrowth patternの関係

	papillary	tubular	cord	sheet
G 1	3	4	2	0
G 2	3	8	8	0
G 3	2	3	19	2
G 4	0	0	3	7

Table 3は, gradeとgrowth patternとの関係を示すが, papillary pattern, tubular patternにgradeの低いものが多く, cordおよびsheet patternにgradeの高い傾向がみられ, 腫瘍の細胞の充実度が増す程gradeが高くなる傾向がうかがわれる.

腫瘍のcell type別分類をおこなうと, clear cell type 39例, granularまたはgranular cellとclear cell typeのmixed typeは16例, spindle cell typeは8例であった. cell type別の5年実測生存率はFig. 9に示すようにclear cell typeで54%, granularまたはgranular cellとclear cell typeのmixed 49.1%, spindle cell typeは32%であった. Table 4は各cell typeとgradeの関係をあらわすが, spindle cell typeを呈するものにHigh gradeのものが多く, clear cell typeとgranular cell typeにはgradeとの相関は認められなかった.

考 察

腎癌のnatural historyはかならずしも明らかではないが, 一般には腎臓に侵襲しない予後が不良と言われ

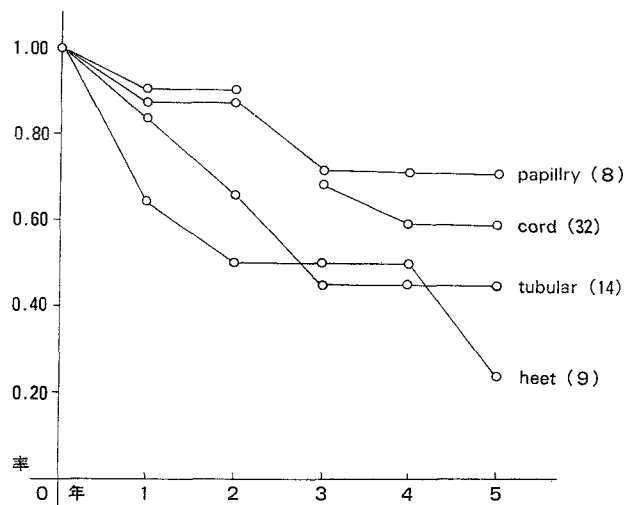


Fig. 8 腎癌のgrowth patternと5年実測生存率

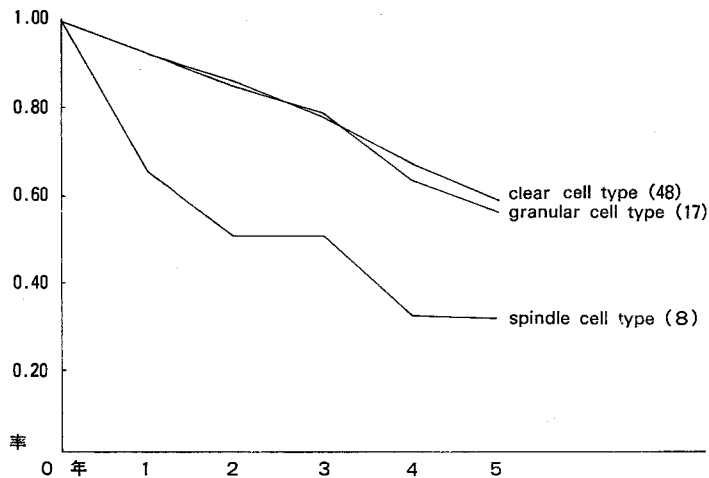


Fig. 9. 細胞型と5年実測生存率

Table 4. 細胞型と Grade の関係

Cell type Grade	Clear cell type	granular or clear cell and granular cell mixed type	Spindle cell type
G 1	6	3	0
G 2	13	5	0
G 3	16	9	1
G 4	3	0	7

る^{3,4)}。腎癌の腎切除後の予後を決める因子について現在まで多くの報告があるが、腎癌の予後は必ずしも十分解明されたとはいえない。

腎癌の発生年齢はわれわれの症例でも50歳～60歳台が多数を占めており、これまでの報告^{5,6)}と一致しているが、12歳以下が3名あり注目される。一般的には小児の腎細胞癌(18歳以下)は全腎癌の1%以下で多くは思春期に多い⁷⁾と言われ、成人腎癌に比べ予後良好と言われている。われわれの3例の症例はともに術後8年以上経過しているが再発の徴候はまったくみられていない。また grade も grade 1 が2例、grade 2 が1例で low grade を示していた。Wangle ら⁸⁾は小児腎癌は平均9歳であり、Willms 腫瘍の2歳と比べて好発年齢に差があると報告している。stage 分類は Robson の分類⁹⁾や Robson の分類を改変した Flocks や Kadesky¹⁰⁾の staging が用いられている。TNM 分類¹¹⁾も最近用いられるようになった。TNM 分類は治療前臨床分類を重視する立場であるが、リンパ節転移についての判定は一般に困難で問題があろう。著者は Holland¹²⁾による Robson 改変分類を基準にした。stage と予後は明らかに相関し、予後の評価にもっと

も有用と思われた。とくに所属リンパ節転移や腎静脈への浸潤のある stage III の予後は不良で5年生存率は皆無であった。腎静脈への浸潤を見た症例では high grade の症例に多いという報告があるが¹²⁾、著者の症例でも静脈浸潤やリンパ節転移をおこなった症例の79%は、grade 3 以上の症例であった。所属リンパ節への転移は予後に重大な影響を与えるとされている⁹⁾。著者 Radical Nephrectomy の際所属リンパ節の廓清も施行しているが、これまでの報告ではリンパ節廓清に多大の効果を認めている報告はなく、その効果は微々たるものである²⁾。

grade と予後の関連があるとする報告も多い^{2,13)}。Syrjämen ら¹⁴⁾は138例の症例で核の形状による grade 分類をおこない、grade が高くなるほど生存率が低下すると報告している。著者は Skinner²⁾の grade 分類によったが、grade 分類は細胞の核の異型を切片中のもっとも悪く見えるところで決定するのであるが、再現性に問題がないわけではない。Mostofi¹⁵⁾は grade 分類は労多くて無意味を述べている。しかし臨床家としてはなんらかの基準化できる基準が必要であり、そのためには観察の焦点を核の異型度にあてた Skinner らの方法も限界はあるが有用と考えられる。grade 2 と grade 3 の区別は困難な場合がしばしばあるが、grade と stage はある程度相関しており grade 分類は有用であると思われる。

腎癌組織の growth pattern と予後については papillary pattern が最もよく、より solid となる sheet pattern が悪くなる傾向がみられたが、これまでの papillary pattern が予後良好であるというほかの報告¹⁶⁻¹⁸⁾と一致している。Mancilla-Jimenez ら¹⁷⁾は

papillary type のある種のものは通常の腎癌と違い、その発生が遠位尿細管上皮に求められていると述べている。tubular pattern と cord pattern の腎癌の予後は papillary pattern と sheet pattern の中間に位置することは多くの報告者も述べている。しかし多くの腎癌は tubular または cord pattern を呈しており、この両者の pattern が予後にどのように影響するかの解析は困難であるが重要な問題である。grade と growth pattern との関係は細胞の配列が solid (充実型) になるほど grade が高くなる傾向があり、grade と growth pattern を加味した方法も有用であると思われる。

細胞型と予後の問題も古くから論じられている。一般に clear cell type は pure granular もしくは mixed tumor type より良いという報告^{2,19~21)}が多いが、著者の結果では両者の差は明確ではなかった。Frytolge²²⁾, Griffiths²³⁾, Bottiger²⁴⁾ らの報告も cell type による差はないと報告している。cell type による予後分類では spindle cell type の予後はきわめて悪く、この点 Skinner らの報告と一致している。spindle cell type の grade は1例を除いて grade 4 を示した。以上のように腎癌の予後は stage により大きく影響を受けるが、組織系に基づく grade, growth pattern や細胞型も予後との間に関連があり腎癌の予後を判定するにあたって無視できない因子であると考えられる。

結 語

95例の腎癌の予後を臨床病理的に検討した。stage I-II の5年生存率は81%, stage III で0%, stage IV で16%であった。grade 別の5年生存率は grade 1 で100%, grade 2 で71%, grade 3 で12.5%, grade 4 で20%であった。腫瘍の細胞配列に基づく growth pattern では papillary pattern が予後がよく、充実型の sheet pattern の予後が悪かった。clear cell type と granular cell type は予後差を見い出しえなかった。腎癌細胞の異型度 (grade) は、stage, growth pattern, cell type とある程度相関しており、予後の決定因子として有用であると思われる。

(本論文の要旨は第19回日本癌治療学会, 1981年, 京都で発表した。)

文 献

- 1) Holland JM: Cancer of the kidney natural history and staging. *Cancer* **32**: 1030~1042, 1973

- 2) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC and Leadbetter WF: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* **28**: 1165, 1971
- 3) Riches EW, Griffiths IH and Thachray AC: New growths of the kidney and ureter. *Brit J Urol* **23**: 297~356, 1951
- 4) Arner O and VonShreeb T: Renal adenocarcinoma, prognosis. *Acta Chir Scand* **132**: 370~376, 1966
- 5) 真田壽彦: 腎細胞癌の予後. *日泌誌* **72**: 11~25, 1981
- 6) 里見佳昭: 腎癌の予後に関する臨床的研究一特に生体側因子を中心に一日泌尿会誌 **64**: 195~216, 1973
- 7) Castellanos RD, Aron BS and Evans AT: Renal adenocarcinoma in children: incidence, therapy and prognosis. *J Urol* **111**: 534, 1974
- 8) Wagle DG and Scal DR: Renal cell carcinoma-A review of 256 cases. *J Surg Oncol* **2**: 23, 1970
- 9) Robson CJ, Churchill BM and Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* **101**: 297, 1969
- 10) Flocks RH and Kadesky MC: Malignant neoplasms of the kidney: An analysis of 353 patients followed five years or more. *J Urol* **79**: 196, 1958
- 11) TNM Classification of Malignant Tumors, 3rd ed. Edited by M.H. Harmer. Geneva: International Union Against Cancer, 1978
- 12) Hermanek P, Sigel A and Chlephas S: Renal cell carcinoma invasion of veins. *Eur Urol* **2**: 142, 1976
- 13) Amtrup F, Hansen JB and Thybo E: Prognosis in renal carcinoma evaluated from histological criteria. *Scand J Urol Nephrol* **8**: 198~202, 1974
- 14) Syrjanen K and Hjeltn LH: Grading of human renal adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* **12**: 12: 49, 1978
- 15) Mostofi FK: Pathology and spread of renal cell carcinoma, pp.41~85. in: *Renal Neoplasia* (Ed.) King JS Jr Boston: Little Brown and Company, Inc., 1967
- 16) Weiss RB, Becker JA, Davidson AJ and Lytton

- B: Angiographic appearance of renal papillary-tubular adenocarcinomas. *J Urol* **102**: 661, 1969
- 17) Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ and Blath RA: Papillary renal cell carcinoma: A clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* **38**: 2469, 1976
- 18) Watson RC, Fleming RJ and Evans JA: Arteriography in the diagnosis of renal carcinoma. Review of 100 cases. *Radiology* **91**: 888, 1963
- 19) Murphy GP and Mostofi FK: The significance of cytoplasmic granularity in the prognosis of renal cell carcinoma. *J Urol* **94**: 48, 1965
- 20) Kay S: Renal carcinoma. A 10-year study. *Amer J Clin Path* **50**: 428, 1968
- 21) Angervall L and Wahlqvist L: Follow-up and prognosis renal carcinoma in a series operated by perifascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* **4**: 13, 1978
- 22) Fryfogle JD, Dockerty MB, Clagett OT and Emmett JL: Dark-cell adenocarcinomas of the kidney. *J Urol* **60**: 221, 1948
- 23) Griffiths IH and Thackary AC: Parenchymal carcinoma of kidney. *Brit J Urol* **21**: 128, 1949
- 24) Bottiger LE, Blanck C and Schreeb TV: Renal carcinoma. An attempt to correlate symptoms and findings with the histopathological picture. *Acta Med Scand* **180**: 329, 1966

(1982年3月19日受付)